

SUSTAIN 6

Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes

Publication simultanée Marso SP et al. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834-1844.

Contexte et hypothèse

Le semaglutide est un agoniste des récepteurs au GLP1, ayant une demi-vie prolongée d'environ une semaine. Comme pour tous les nouveaux traitements antidiabétiques, les autorités réglementaires demandent à disposer de données de sécurité.

Critères d'inclusion

Patients diabétiques de type 2, avec une HbA1c $\geq 7\%$ jamais traités par un traitement hypoglycémiant, ou traités par un maximum de deux traitements hypoglycémians oraux, avec ou sans insuline.

Age ≥ 50 ans, avec maladie cardiovasculaire déclarée (maladie coronaire, cérébrovasculaire, ou artériopathie), insuffisance cardiaque NYHA II ou III, insuffisance rénale chronique, ou âge ≥ 60 ans avec au moins un facteur de risque associé.

Exclusions

- traitement par inhibiteur de DPP4, ou GLP1 agoniste ou insuline autre que basale ou prémix.
- syndrome coronaire aigu ou AVC dans les 90 jours précédant la randomisation
- revascularisation artérielle planifiée
- dialyse chronique

Plan d'étude et traitements étudiés

Étude de non-infériorité randomisée en double aveugle comparant le semaglutide (0,5 mg ou 1 mg) à un placebo, en plus d'un traitement conventionnel. Randomisation stratifiée sur l'existence d'une maladie vasculaire déclarée, sur le traitement insulinique et sur le débit de filtration glomérulaire à l'inclusion.

Augmentation progressive de la dose de semaglutide : 0,25 mg pendant 4 semaines, puis 0,5 mg pendant 4 semaines jusqu'à la dose d'entretien (0,5 ou 1,0 mg)

Critères de jugement

Critère principal :

mortalité cardiovasculaire, infarctus (exprimé ou silencieux) ou AVC

Critères secondaires :

- critère principal + revascularisation coronaire ou périphérique
- hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou angor instable
- mortalité toute cause, infarctus ou AVC
- composantes individuelles du critère principal
- complications de rétinopathie
- apparition ou aggravation d'une insuffisance rénale

Autres critères :

- épisodes d'hypoglycémie sévère ou confirmée
- pancréatites
- cancers

Taille de l'échantillon et hypothèses statistiques pharmacodynamiques

La taille de l'échantillon a été calculée en estimant le risque annuel de survenue du critère principal dans les deux groupes à 1,98 %, avec un taux de sortie d'étude inférieur à 10 % et une durée moyenne de suivi de 2,1 ans. La taille d'échantillon a été ainsi estimée à 326 patients, pour avoir une puissance de 90 % pour le rejet d'un hazard ratio de 1,80 ou plus, avec une significativité à 0,05 (hypothèse de non-infériorité). Les résultats sont présentés à partir des populations en intention de traiter.

Population

Recrutement de 3297 patients entre février et décembre 2013. Le statut vital en fin d'étude a pu être déterminé chez 99,6 % des patients. Suivi médian de 2,1 ans.

Traitement suivi pendant 86,5 % de la durée de l'étude pour le semaglutide 0,5 mg, 85 % pour le semaglutide 1,0 mg et 89,5 % pour le placebo.

| | Semaglutide 0.5 mg N=826 | Semaglutide 1.0 mg N=822 | Placebo 0.5 mg N=824 | Placebo 1.0 mg (N=825) |
|------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------|---------------------------|
| Age (années) | 65 ± 7 | 65 ± 7 | 65 ± 8 | 64 ± 7.5 |
| Femmes (%) | 40 | 37 | 41.5 | 38.5 |
| Poids (kg) | 92 ± 20 | 93 ± 21 | 92 ± 20 | 92 ± 21 |
| Jamais fumeurs | 47 | 44 | 47.5 | 42 |
| Hypertension | 93.5 | 94 | 92 | 93 |
| Maladie coronaire | 60 | 60 | 62 | 60 |
| Infarctus du myocarde | 32 | 32 | 32 | 33 |
| AVC ischémique | 11 | 11 | 12 | 11 |
| AVC hémorragique | 3 | 3 | 3 | 3.5 |
| Insuffisance cardiaque | 24 | 22 | 23 | 25 |
| Durée du diabète (ans) | 14 ± 8 | 14 ± 8 | 14 ± 8.5 | 13 ± 7 |
| HbA1c | 8.7 ± 1.4 | 8.7 ± 1.5 | 8.7 ± 1.5 | 8.7 ± 1.5 |

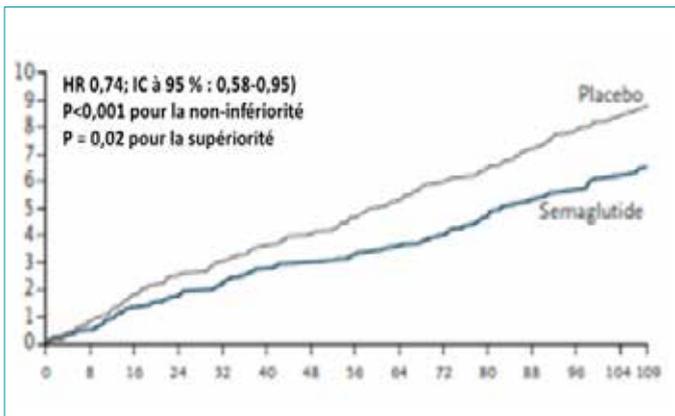
II Résultats

- **Critère principal :**

Survenue du critère principal chez 6,6 % des patients recevant du semaglutide et 8,9 % des patients sous placebo (HR 0,75, IC 95 % : 0,58-0,95 ; P de non infériorité <0,001, P de supériorité = 0,02).

- **Critères secondaires :**

| | Semaglutide | Placebo | HR (IC 95 %) | P |
|-------------------------------------|-------------|---------|------------------|-------|
| Critère principal étendu | 12,1 % | 16,0 % | 0,74 (0,62-0,89) | 0,002 |
| Décès toute cause, infarctus ou AVC | 7,4 % | 9,6 % | 0,77 (0,61-0,97) | 0,03 |
| Décès toute cause | 3,8 % | 3,6 % | 1,05 (0,74-1,50) | 0,79 |
| Décès CV | 2,7 % | 2,8 % | 0,98 (0,65-1,48) | 0,92 |
| Infarctus non fatal | 2,9 % | 3,9 % | 0,74 (0,51-1,08) | 0,12 |
| AVC non fatal | 1,6 % | 2,7% | 0,61 (0,38-0,99) | 0,04 |
| Hospitalisation pour angor instable | 1,3 % | 1,6 % | 0,82 (0,47-1,22) | 0,49 |
| Revascularisation | 5,0 % | 7,6 % | 0,65 (0,50-0,86) | 0,003 |
| Hospitalisation pour HF | 3,6 % | 3,3 % | 1,11 (0,77-1,61) | 0,57 |
| Complications de rétinopathie | 3,0 % | 1,8 % | 1,76 (1,11-2,78) | 0,02 |
| Nouvelle néphropathie | 3,8 % | 6,1 % | 0,64 (0,46-0,88) | 0,005 |



• **Critères glycémiques et métaboliques :**

A 2 ans, diminution de l'HbA1c de 8,7 % à 7,6 % dans le groupe semaglutide 0,5 mg et de 8,7 % à 7,3 % dans le groupe recevant du semaglutide à 1,0 mg. Dans le groupe placebo, baisse de 8,7 % à 8,3 %. Perte de poids de 3,6 Kg et 4,9 Kg pour les groupes semaglutide 0,5 mg et 1,0 mg, respectivement, contre une perte de poids de moins d'un Kg dans le groupe placebo.

• **Complications microvasculaires et autres complications :**

Les complications de la rétinopathie diabétique sont plus fréquentes dans les groupes semaglutide (3,0 %) que dans le groupe placebo (1,8 %) : HR 1,76, IC 95 % 1.11-2.78, P=0,02).

La pression artérielle systolique baisse de 3 à 5 mm Hg dans les groupes semaglutide, et de 2 à 3 mm Hg dans les groupes placebo. La fréquence cardiaque augmente de 2 battements/ min dans les groupes semaglutide, tandis qu'elle reste stable dans les groupes placebo.

On constate davantage de troubles gastro-intestinaux,

généralement légers, dans les groupes semaglutide. En revanche 9 patients présentent une pancréatite dans les groupes semaglutide, contre 12 dans les groupes placebo, mais les taux d'amylase et de lipase sont plus élevés chez les patients recevant le traitement actif. Les pathologies de la vésicule biliaire sont identiques dans les deux groupes. Il n'y a pas de différence notable pour la survenue de cancers, y compris pour les cancers du pancréas.

• **Analyses de sous-groupes :**

L'ensemble des analyses de sous-groupes (notamment selon l'âge, le sexe, ou l'index de masse corporelle) ne montrent aucune interaction.

II Conclusion

Le semaglutide permet une réduction significative des événements cardiovasculaires chez les patients diabétiques de type 2 ayant un niveau de risque cardiovasculaire élevé ou une maladie cardiovasculaire connue, sans signal défavorable sur le plan de la sécurité.



RÉACTION

Alfred PENFORNIS

SUSTAIN-6 est une nouvelle étude de sécurité cardio-vasculaire (CV) dont les résultats s'avèrent positifs chez des patients ayant un diabète de type 2 et à haut risque CV. C'est la seconde avec un agoniste du récepteur du GLP1 (arGLP1) après l'étude LEADER publiée en juin 2016, avec le liraglutide. Au-delà du résultat sur l'objectif principal, la sécurité CV, ces études apportent d'autres enseignements, suscitent de nouvelles hypothèses et posent d'autres questions.

Comment expliquer ces résultats ?

Comme pour le liraglutide dans l'étude LEADER, et contrairement aux mécanismes d'action de l'empagliflozine, un inhibiteur du SGLT2, l'explication la plus vraisemblable et la plus souvent avancée est une diminution de la progression du processus d'athérosclérose. Les mécanismes spécifiques pouvant conduire à cet effet bénéfique sont résumés dans la figure ci-dessous mais ne sont toutefois que putatifs.

Une différence importante en termes d'équilibre glycémique

Rappelons que ces études de sécurité CV mandatées par la FDA n'ont pas pour objectif de démontrer l'efficacité de la molécule étudiée sur l'HbA1c. Ainsi, les investigateurs sont invités à intensifier le traitement antidiabétique (AD) de manière à atteindre l'objectif d'HbA1c recommandée pour chaque patient (< 7% de principe ou selon objectif individualisé). Le but est qu'il n'y ait pas de différence entre les groupes « intervention » et les groupes « placebo » ou qu'elle soit la plus faible possible. Cette différence a effectivement été faible dans les études impliquant les inhibiteurs de la DPP4 (SAVOR-TIMI, EXAMINE et TECOS) ou le lirisénatide (arGLP1 de courte durée d'action, étude ELIXA). Il n'en a pas été de même dans l'étude LEADER et encore moins dans l'étude SUSTAIN-6, en raison de l'efficacité remarquable de ces AD sur l'HbA1c, et, ce, malgré une intensification plus importante du traitement AD dans les groupes placebo. Il est toutefois jugé très peu probable que les résultats CV bénéfiques observés dans les études LEADER et SUSTAIN-6 passent uniquement par les effets des arGLP1 sur l'équilibre glycémique.

SUSTAIN-6, une étude d'intensification du traitement de l'hyperglycémie ?

L'étude ACCORD comparait les effets de 2 stratégies de traitement de l'hyperglycémie, l'une agressive (objectif d'HbA1c < 6%, moyenne obtenue 6,4%) et l'autre moins (HbA1c moyenne obtenue 7,5%), sur les complications CV. Elle a été interrompue prématurément en raison d'un excès significatif des mortalités totale et CV dans le groupe « traitement agressif ». L'objectif de l'étude SUSTAIN-6 n'était pas du tout le même mais l'écart moyen d'HbA1c entre le groupe placebo et le groupe sémaglutide 1 mg était sensiblement identique, permettant quelques extrapolations comparatives. Malgré cette différence similaire des taux d'HbA1c, point d'excès des mortalités CV et toutes causes dans SUSTAIN-6.

Pas plus d'hypoglycémies sévères dans les groupes sémaglutide

Dans l'étude ACCORD, il y avait 3 fois plus d'hypoglycémies sévères dans le groupe « traitement agressif » en comparaison du groupe « moins agressif ». Dans SUSTAIN-6, en dépit d'une différence d'HbA1c de 1%, il n'y avait pas plus d'hypoglycémies sévères dans le groupe sémaglutide 1 mg (1,3% des patients) en comparaison du groupe « placebo 1 mg » (2,1%). La raison en est que les arGLP1 n'entraînent pas de risque accru d'hypoglycémie alors que l'intensification agressive du traitement de l'hyperglycémie dans l'étude ACCORD faisait beaucoup plus souvent appel aux sulfamides hypoglycémifiants et, surtout, à l'insuline.

Pas d'augmentation des mortalités totale et CV, et, au contraire, bénéfiques CV, lorsque l'on intensifie le traitement de l'hyperglycémie par des AD n'augmentant pas le risque hypoglycémique ?

C'est une hypothèse séduisante que peuvent laisser suggérer les résultats de l'étude SUSTAIN-6 mais aussi ceux de l'étude LEADER. Sa confirmation requerrait cependant une étude spécifiquement dessinée pour cela.

Des effets discordants sur les complications microangiopathiques

Dans l'étude SUSTAIN-6, il est observé une diminution de 36% du risque d'apparition ou d'aggravation d'une néphropathie, confirmant un possible effet néphroprotecteur déjà suggéré avec le liraglutide dans l'étude LEADER (diminution significative du risque de 22%).

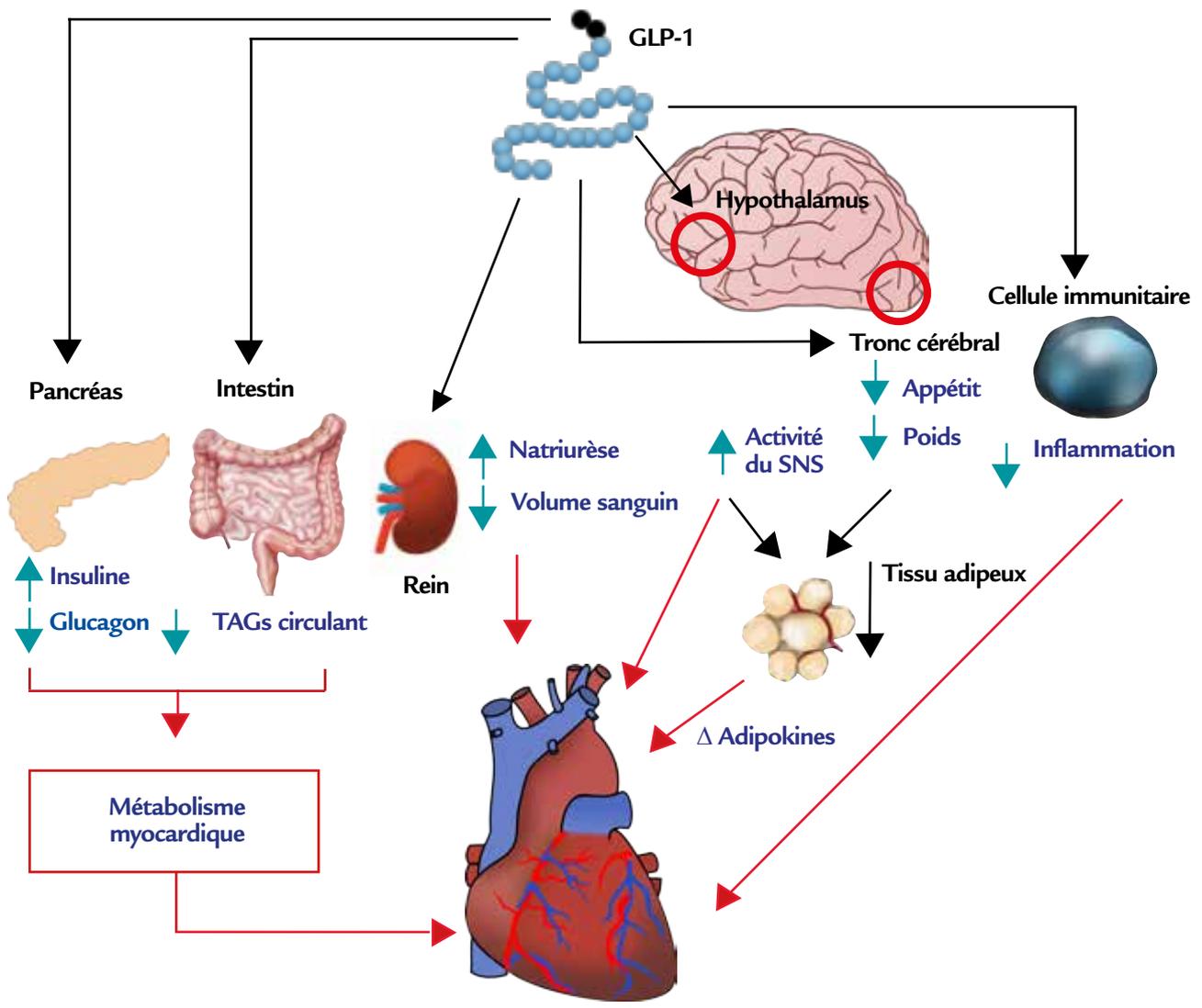
En revanche, l'augmentation du risque de complications rétinienues (hémorragie intra-vitréenne, cécité liée au diabète, nécessité d'un traitement par laser ou par injections intra-vitréennes) était inattendue et est à rapprocher de celle de 15% retrouvée dans l'étude LEADER, même si elle n'était pas significative. Cette observation nécessitera des investigations complémentaires pour en préciser les circonstances de survenue et les mécanismes sous-jacents mais l'hypothèse la plus probable est celle d'une amélioration brutale de l'équilibre du diabète comme cela a déjà été rapporté (Shurter A, et al. Euglycemic progression: worsening of diabetic retinopathy in poorly controlled type 2 diabetes in minorities. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;100:362-7.). La prescription d'un arGLP1 puissant chez un patient ayant un diabète de type 2 chroniquement mal équilibré doit être précédée d'un examen de la rétine et d'un éventuel traitement par laser.

Conclusion

L'étude SUSTAIN-6 avec le sémaglutide, arGLP1 d'administration hebdomadaire en injection sous-cutanée, est la seconde étude positive sur les événements CV chez des patients à haut risque CV. Ces résultats, avec ceux de l'étude LEADER, suggèrent un effet classe, au moins pour les molécules qui ont une durée d'action couvrant tout le nyctémère. Cette famille d'AD devrait avoir une indication préférentielle chez tous les patients ayant un diabète de type 2 non à l'objectif d'HbA1c et une maladie CV établie et/ou une insuffisance rénale modérée.

Les études à venir avec d'autres molécules de cette classe (exenatide LAR, étude EXSCEL, 2017 ; dulaglutide, étude REWIND, 2019) viendront confirmer ou non cette effet classe, apporter leur lot d'enseignements au-delà de l'objectif principal, suggérer d'autres hypothèses et poser de nouvelles questions...

FIGURE. Mécanismes d'action putatifs des effets CV bénéfiques des arGLP1 (d'après Ussher JR, Drucker DJ. Circ Res 2014;114:1788-803)



| Coeur sain | Coeur ishémique | Coeur défaillant |
|-----------------------------|----------------------------|--------------------------------------|
| ↑ consommation du glucose | ↑ consommation du glucose | ↑ consommation de glucose |
| ↓ consommation d'acide gras | ↓ utilisation d'acide gras | ↑ débit coronaire |
| ↑ débit coronaire | ↓ taille de l'infarctus | ↑ FEVG |
| ↑ fréquence cardiaque | ↑ débit coronaire | ↑ consommation d'oxygène myocardique |
| | ↑ FEVG | |
| | ↑ protection myocardique | |